Aus der Wissenschaftlichen Einrichtung 01;
Institut für Anatomie, Berlin
Direktor: Professor Dr. Ewald Wüstenfeld
Arbeitsgruppe: Professor Dr. Hans-Joachim Merker

DIE PRÄNATALE ENTWICKLUNG DER HYPOPHYSE BEI DER MAUS

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den
Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Monika Adler
aus Berlin

1976

Aus der Wissenschaftlichen Einrichtung 01; Institut für Anatomie, Berlin

Direktor: Professor Dr. Ewald Wüstenfeld;
Arbeitsgruppe: Professor Dr. Hans-Joachim Merker.

Die pränatale Entwicklung der Hypophyse bei der Maus

FREIE UNIV. BERLIN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Monika Adler
aus Berlin

Referent: Prof. Dr. med. Willy Schwarz

Correferent: Prof. Dr. med. Hartmut Schneider

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität
Berlin

Promoviert am: 26. Januar 1976

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1 - 7
II.	Material und Methoden	8
III.	Befunde	9 - 16
IV.	Diskussion	17 - 24
V.	Literaturverzeichnis	
VI.	Bildmaterial	

I. Einleitung

Die Entstehung der Hypophysis cerebri als eine Ausstülpung des Stomodeums wird zuerst von Rathke (1838, 39) beschrieben. Nach ihm wird die Evagination des Rachendachektoderms als Rathke'sche Tasche bezeichnet.

Über die feinere Struktur und die Funktion der Hypophyse war zu diesem Zeitpunkt nur wenig bekannt. Die Vorstellungen über die Funktionen reichten vom Analogon zum Dottersack (Meckel) bis zur Blutdrüse (Rathke) und vom Ganglion (Gall, 1810) bis zum obersten Ende des Rückenmarkes (Burdach, 1822, 26). Erst 1853 beschrieb Ecker den Hypophysenvorderlappen als Drüse und wies auf die andere Struktur des Hypophysenhinterlappens hin. Minot diskutierte 1897 den engen Kontakt zwischen Mund und Gehirn, der durch die Hypophysenanlage hergestellt wird.

Aus diesen Kenntnissen heraus ergaben sich weitere Fragen zur Entwicklungsmechanik:

Wird die Bildung der Tasche und ihre im Laufe der Entwicklung stattfindende Umformung durch das umgebende Gewebe provoziert, oder sind die Formänderungen endogen vorprogrammiert bzw. aktiv bedingt ?

Rathke sah in der Bildung der Hypophysentasche eine aktive Proliferation der Mundschleimhaut. Kerr (1946) hielt sie ebenfalls für einen aktiven Prozess durch Zunahme an determiniertem Hypophysengewebe.

Von Mihalkovicz (1874) konnte sich dieser Meinung nicht anschließen. Für ihn war das Auftreten der Kopfbeuge der Grund für eine passive Taschenbildung. Gilbert (1934, 35) schloß sich dieser Meinung an. Er wies besonders auf die mesenchymfreie Zone zwischen Mundektoderm und Hirnboden hin und macht

diese enge Verknüpfung für die Taschenbildung im Laufe der weiteren Entwicklung des Kopfes verantwortlich.

Auch die Herkunft der Hypophyse aus den Keimblättern oder aus den verschiedenen Geweben war zunächst umstritten:

Als Atwell (1918) die "Entwicklung der hypophysis cerebri des Kaninchens" beschrieb, diskutierte er, ob die Adenohypophyse ektodermalen oder entodermalen Ursprungs sei.

Smith (1914), der die Hypophysenentwicklung beim Fisch Amia calva verfolgte, sowie Schwind (1926, Ratte) und Brahms (1932, Katze) kamen zu dem Ergebnis, daß sich die Adenohypophyse aus ektodermalem Gewebe differenziert. Atwell sah die epitheliale Verbindung zwischen der Rathke'schen und der Seessel'schen Tasche, die hinter der Rachenhaut liegt und von Entoderm ausgekleidet ist. Er zeigte, daß es bei den Säugetieren keine Verbindung zwischen Entoderm und Hypophysenanlage während der Embryonalzeit gibt.

Inzwischen wurde die Hypophysenentwicklung bei verschiedenen Tierarten und beim Menschen in allen Einzelheiten beschrieben. Über dieses Thema liegen bereits gute zusammenfassende Arbeiten vor, die als Bezugspublikationen dienen können:

Die Hypophysenentwicklung beim Menschen untersuchten Falin (1961), Dubois und Dumont (1966) und Conklin (1968); beim Schwein Nelson (1933); beim Huhn Rahn (1939); bei der Ratte Schwind (1948), Stoeckel et al. (1973); beim Kaninchen Schechter (1970); bei der Maus Kerr (1946), Sano (1969); beim Salamander Dent (1907); beim Frosch Doerr und Schott (1968).

Da die vorgelegten Untersuchungen an der Maus durchgeführt wurden, sollen im Folgenden besonders die Hypophysenentwicklung der Maus und Ratte berücksichtigt werden.

Die ersten Anzeichen einer beginnenden Hypophysenentwicklung - die Hypophysenplatte - beschrieb Kerr (1946) für die Maus am 9. Embryonaltag. Er wies auf die enge Verbindung zwischen Munddach und Gehirn an dieser Stelle hin.

Schwind (1948) beobachtete bei der Ratte am 9. Embryonaltag (1 Somit) das Auftreten der Neuralfalten. Er bezeichnete das Ektoderm vor der noch vorhandenen Rachenmembran als Hypophysenareal. Am 10. Tag stülpte sich bei seinen Untersuchungen die pars nervosa aus und die Rachenmembran riß ein. Weiterhin machte Schwind die Beobachtung, daß das Neuralohr bei der Ratte am 11. Embryonaltag (19 Somiten) geschlossen ist, und daß durch das Wachstum des Vordernirnbläschens eine Umknickung der Mundbucht bewirkt wird und so der Hypophysenwinkel entsteht.

Negm (1970) sah im Gegensatz zu Schwind bei der Ratte schon nach 10 1/2 Embryonaltagen die ersten Anzeichen der Adenohypophyse - eine sehr kleine fingerförmige Evagination in der Mittellinie des Munddaches. Auch stimmen seine Ergebnisse bezüglich der Neurohypophyse nicht mit denen Schwinds überein. Er konnte am 10. Embryonaltag keine Neurallappenanlage finden, sondern beobachtete die Infundibulumbildung erst einen Tag später, am 11. Tag.

Beim Kaninchen sah Schechter (1970) das erste Auftreten der Adenohypophyse am 10. Tag; die erste Ausstülpung des Zwischenhirnbodens, die zur Bildung des Infundibulums führt, beobachtete Atwell (1918) am 12. Embryonaltag. Da beim Menschen eine genaue Bestimmung des Embryonalalters nicht immer möglich ist, schrieb Clara (1949), daß die Hypophyse gleichzeitig mit den ersten Ursegmenten angelegt wird. Den nächsten wichtigen Schritt in der Hypophysenentwicklung, die Verengung der Taschenöffnung, beschrieb Schwind (1948) bei der Ratte mit 13 1/2 Embryonaltagen, den Taschenschluß einen Tag später. Am 19. Tag war die

Verbindung zwischen Mundepithel und Hypophyse vollständig verschwunden.

Zwischen dem 12. und 14. Embryonaltag der Maus stellte Kerr (1946) fest, daß der Knorpel unter der Adenohypophyse ausreichend fest ist und eine Ausbuchtung verhindert. Eine schüsselförmige Sella turcica wie beim Menschen wird bei der Maus jedoch nicht angelegt.
Die Lageänderung der Tasche, die von einem S-förmigen vertikalen Verlauf in eine horizontale Lage übergeht, beobachtete Negm (1970) bei der Ratte zwischen dem 15 1/2 und 17 1/2 Tag.
Die deutlichste Massenzunahme erfolgt in diesem Stadium durch laterale Expansion in das umgebende Gewebe (lockeres Mesoderm) der Maus (Kerr, 1946). Schwind (1948) beobachtete das Erscheinen der Seitenlappen, die zur pars tuberalis werden, bei der Ratte mit 13 1/2 Embryonaltagen. Denselben Vorgang, das Auswachsen der Seitenlappen, die sich in der Mittellinie treffen, verwachsen und so die pars tuberalis bilden, beschrieben Andersen et al. (1971) beim menschlichen Embryo.

Die Vaskularisierung der pars distalis, die mit Einwanderung von Bindegewebe verbunden ist, beschrieb Schwind (1948) bei der Ratte am 15. Tag. Bei Mäusen wurde die Vaskularisierung von Sano et al. (1969), ebenso wie von Kerr (1946), zuerst am 16. Embryonaltag festgestellt. Darüberhinaus bemerkte Kerr (1946), daß die fertiggestellten Kapillaren der pars distalis noch nicht mit Blut gefüllt sind. Eine andere Entwicklung erfährt die pars intermedia. Sie behält bei der Ratte nach Schwind (1948) ihren epithelialen Charakter und wird nicht vaskularisiert.

Die Entwicklung der Neurohypophyse ist weitgehend bekannt. Den Beginn der Entwicklung, die Ausstülpung des Infundibulums, sah Negm (1970) bei der Ratte mit 11 1/2 Embryonaltagen. Am 19. Embryonaltag der Ratte fand Schwind (1948) Verbindungen

zwischen den seitlichen Rändern der Neurohypophyse und der pars intermedia. Kerr (1946) stellte ebenfalls bei der Maus (11 mm groß) eine fingerförmige Verzahnung zwischen Adeno- und Neurohypophyse fest. Später beobachtete er das Auftreten von Fasern im Neurallappen (15. - 16. Tag). Nach Fink und Smith (1972) treten bei der Ratte die ersten Nervenfasern im Neurallappen am Tag 16 p.c. auf. Sie enthalten granulierte Vesikel.

Nach Studium der Literatur existieren offenbar nur wenige Angaben über das erste pränatale Auftreten von Hormongranula, d. h. über das Problem des Funktionsbeginns. Negm (197o), der die Hypophyse mit differentialcytologischen Methoden untersuchte, fand, daß die pars intermedia der Ratte schon am Tage 14,5 und bei der Geburt TSH und STH bildet. Die schwach gefärbten Hormongranula lagen besonders in den lumennahen Zellen der Rathke'schen Tasche. Vor Negm (197o) hatten schon Phillips und Schmidt (1959) die gleichen Beobachtungen angestellt und die Vermutung geäußert, daß TSH in das Lumen der Rathke'schen Tasche und über den canalis craniopharyngeus in die Mundhöhle abgegeben wird. Nach Anwendung von cytochemischen Färbetechniken fanden Siperstein et al. (1954) und Phillips und Gordon (1957), daß TSH bei der Geburt der Ratte im HVL anwesend ist. Sano (1969) untersuchte bei der Maus das pränatale Auftreten von Hormonen mit elektronenmikroskopischer Methodik. Er bestimmte die Größe der Sekretgranula in den Zellen und stellte 4 verschiedene Zelltypen fest: TSH-, GH- (Gonadotrope) und STH-Zellen. ACTH- und LTH-Zellen konnte er embryonal nicht nachweisen.

Eine kontinuierliche lichtmikroskopische Entwicklungsstudie über die Differenzierung der Hypophyse bei dem am häufigsten benutzten Laboratoriumstier, der weißen Maus, liegt nach genauem Studium der Literatur noch nicht vor.

Arbeiten über die Entwicklung der Mäusehypophyse unter spezieller Fragestellung existieren nur von Kerr (1946) und Sano (1969). Aus diesem Grunde scheint es sinnvoll zu sein, eine möglichst ausführliche lichtmikroskopische Dokumentation zu erstellen.

Bei der Literaturdurchsicht ergeben sich einige Fragen, die noch nicht hinlänglich geklärt erscheinen und die auf der Grundlage der erhobenen Befunde unter neuen Aspekten diskutiert werden können. Hier ist einmal das Verhalten des inneren Hohlraumes bzw. die Verbindung zum Hohlraumsystem der Hirnanlage oder zur primären Mundhöhle zu erwähnen.

Neben dem wichtigen Problem des Funktionsbeginns scheint dann noch besonders der Vorgang der Formänderung während der Entwicklung der beiden Hypophysenanteile wenig bearbeitet und auch nicht verstanden zu sein. Von einfachen Ein- bzw. Ausstülpungen von beiden Seiten nimmt eine Entwicklung ihren Ausgang, die schließlich zu einer komplizierten Gliederung mit mittleren und lateralen Bereichen sowie der pars tuberalis des Vorderlappens führt. Sie wächst um das Infundibulum - so hat es jedenfalls nach Studium der Literatur den Anschein - herum.

In dieser Arbeit sollen deshalb die Formbildungsvorgänge in den einzelnen Entwicklungsphasen durch Auswertung von Serienschnitten dargestellt werden.
Diese Vorgänge beruhen auf zahlreichen Mechanismen, die schließlich zu dreidimensionalen Formänderungen führen, z. B.: Proliferation, amöboide Bewegung, Formänderung von Einzelzellen, Einwachsen von Bindegewebe, Gefäßen und nervösen Strukturen. Aufgrund dieser Überlegungen kann die Entwicklung des dreidimensionalen Baues der Hypophyse zur Beurteilung von embryotoxischen Störungen bereits im lichtmikroskopischen Bereich herangezogen werden. Die Erfassung solcher Störungen wäre umso wichtiger, als hier verschiedene Ausgangsgewebe und Mechanismen

gestört sein können.

In dieser Arbeit soll deshalb die Entwicklung der Hypophyse bei Mäusen unter besonderer Berücksichtigung der Ausformung des dreidimensionalen Aufbaues systematisch untersucht werden.

II. Material und Methoden

Für die vorliegende lichtmikroskopische Entwicklungsreihe wurden Embryonen von Mäusen eines NMRI-Inzuchtstammes untersucht, die in klimatisierten Räumen und bei umgekehrtem Tag-Nacht-Rhythmus gehalten wurden, um eine genaue Zeitbestimmung des Schwangerschaftsbeginns zu ermöglichen.
Die Verpaarung erfolgte in einem Zeitraum von 2 Stunden. Die folgenden 24 Stunden wurden als Tag 0 der Schwangerschaft festgesetzt, sofern der Vaginalabstrich der Tiere Spermien enthielt.

Die Embryonen wurden an den entsprechenden Tagen nach Ätharnarkose der Muttertiere durch Kaiserschnitt gewonnen und einige Stunden in Carnoy (6o%iger Alkohol, 3o%iges Chloroform, 1o%iger Eisessig) in toto fixiert, in absolutem Propanol entwässert und über das Intermedium Methyl-Benzoat dann in Paraplast eingebettet. Nachdem von diesem Material 5 µ dicke Längs- und Querschnitte mit dem Leitz-Mikrotom in lückenloser und gut dokumentierter Serie angefertigt worden waren, konnten die Präparate gefärbt werden (Hämalaun-Eosin, PAS, Masson-Goldner).

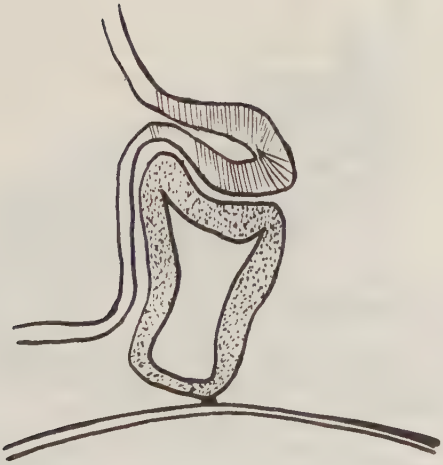
Die Entwicklung der Mäusehypophyse ist vom 1o. Embryonaltag an verfolgt worden, die Aufnahmen wurden mit dem Zeiss-Photomikroskop angefertigt. Neben Einzelaufnahmen von allen Entwicklungstagen der Mäusehypophyse wurden lückenlose Serienphotographien sowohl von den Längs- als auch von den Querschnitten vom Tag 13, 15 und 17 angefertigt.

III. Befunde

Beim Mäuseembryo ist bereits am Tag 1o keine membrana buccopharyngea mehr vorhanden. Vom Stomodeum, dem Urmund, stülpt sich das Ektoderm ein. Diese Ausstülpung kann als erstes Auftreten der Rathke'schen Tasche angesehen werden. Sie ist zum Urmund weit geöffnet. Der Taschenboden liegt dem Ektoderm der Zwischenhirnanlage eng an. Hier liegen Neuroektoderm und Adenoektoderm ganz dicht ohne trennende Mesenchymschicht zusammen. Man sieht am Sagittalschnitt, daß die Taschenwände nach vorn und hinten durch Mesenchym begrenzt werden.

Am Tag 11 ist die Tasche zum Mund hin bereits weitgehend geschlossen, man sieht nur noch eine enge Verbindung zur Mundhöhle, den Canalis craniopharyngeus. Während des Schließungsvorganges können Reste des Adenoektoderms an der Rachenhinterwand liegenbleiben; es resultiert dann eine Rachendachhypophyse. An dem Schließungsmechanismus ist wahrscheinlich das von den Seiten vorwachsende Mesenchym beteiligt, aus dem später das Keilbein wird. Das Lumen der Tasche selbst hat noch einen großen Durchmesser, seine Achse steht vertikal zu der der Mundhöhle.
Vom Boden des Zwischenhirnes kann man bereits zu diesem Zeitpunkt (Tag 11) die Ausstülpung des Infundibulums beobachten, aus dem sich später die Neurohypophyse differenziert. Auf den Sagittalschnitten ist deutlich zu erkennen, wie die wachsende Neurohypophyse die Rathke'sche Tasche von oben vorwölbt. Im Frontalschnitt sichtbar, erfolgt am 12. Embryonaltag die größte Massenzunahme der Adenohypophyse nach den Seiten. Zwischen der Mundhöhle und der Hypophysenanlage hat inzwischen die Mesenchymschicht noch um viele Zellagen zugenommen.

Am Tag 13 hat die Hypophyse ihre Gestalt wesentlich geändert. Die ursprüngliche Vorderwand der Tasche hat sich durch Bildung von Zellbalken vergrößert, während die Hinterwand keine weitere

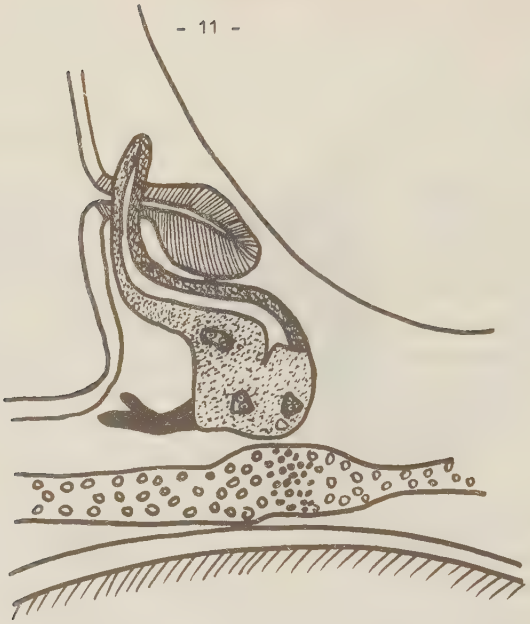


Schemabild (1):

Mäuseembryo Tag 11; Sagittalschnitt; Abschnürung der Rathke'schen Tasche vom Mundepithel und Ausstülpung des Infundibulums mit Neurohypophyse.

Rathke'sche Tasche

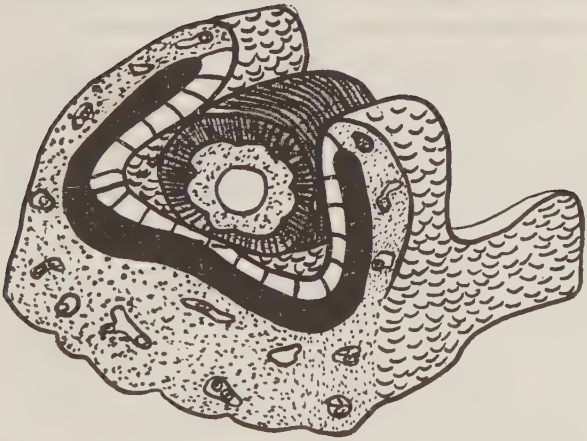
Neurohypophyse



Schemabild (2):

Mäuseembryo Tag 13; Sagittalschnitt; S-förmiger Verlauf des Lumens der Adenohypophyse; Kontaktaufnahme zwischen Zellen der Neurohypophyse und der pars intermedia. Beginnende Vaskularisierung der pars distalis. Erstes Auftreten der pars tuberalis. Knorpelige Anlage des Keilbeins.

Neurohypophyse
pars intermedia
pars distalis
pars tuberalis



Schemabild (3):

Mäusembryo Tag 13; Frontalschnitt;

pars distalis
Neurohypophyse
pars intermedia

lichtmikroskopisch sichtbare Differenzierung erfahren hat. Das Rathke'sche Lumen, das vorher vertikal zur Mundhöhle lag, hat jetzt die Form eines liegenden S. Die Achse der Tasche hat sich gedreht, so daß sie parallel zur Mundhöhle liegt, das Lumen ist wahrscheinlich durch Druck der Umgebung enger geworden.
Bereits in diesem Stadium gehen die Laterallappen, aus denen sich später die pars tuberalis bildet, als Knospen der Taschenvorderwand von jeder Seite der Mittellinie hervor.
Schon am Tag 13 kann man auf Serienschnitten erkennen, daß sich einige Hohlräume in der pars distalis entwickelt haben, die gekernte Erythrozyten enthalten und auf eine frühe Vaskularisierung dieses Abschnittes hindeuten.
Zwischen der pars intermedia und der pars neuralis sind Brückenbildungen zu erkennen, die auf eine Kontaktaufnahme zwischen diesen beiden Teilen schließen lassen. In der Neurohypophyse ist das mittlere Lumen als Fortsetzung des dritten Ventrikels noch erhalten, eine Vaskularisierung ist lichtmikroskopisch nicht zu beobachten.

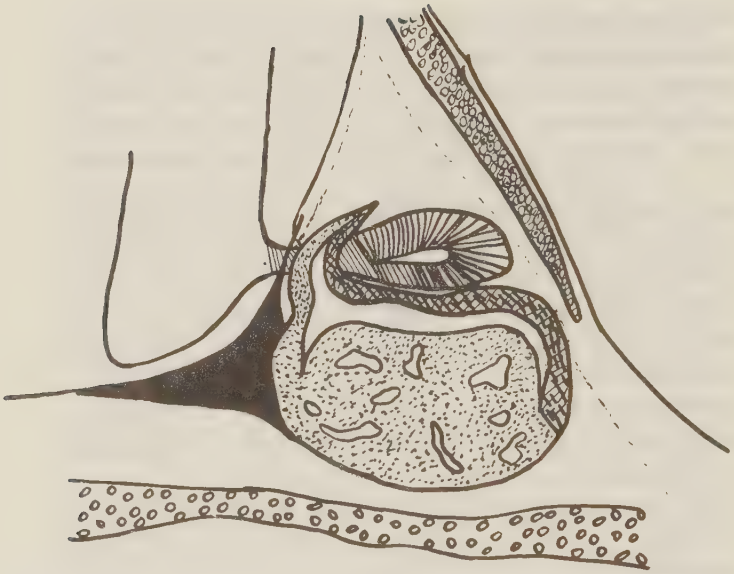
Das Keilbein ist zu diesem Zeitpunkt bereits knorpelig präformiert. Es verläuft gerade und nicht wie beim Menschen gebogen. Eine Sella turcica wird bei der Maus also nicht angelegt. Das Großhirn hat sich soweit differenziert, daß man die einzelnen funktionsspezifischen Schichten erkennen kann. Rostral von der Hypophyse hat das Dienzephalon an Masse zugenommen, der plexus chorioideus ragt in den dritten Ventrikel, dorsal kann man die Ponsanlage und das Rhombenzephalon erkennen.

Am Tag 14 hat die Hypophyse eine weit reifere Ausprägung erfahren, und die endgültige Form des Organs ist zu erkennen.
Die Neurohypophyse hängt zapfenförmig am Infundibulum, das weiterhin sein tubuläres Lumen behält.
Auch im Neurallappen bleibt der mittlere Hohlraum noch erhalten.

Die gesamte Hypophyse hat in diesem Stadium annähernd die Gestalt eines Dreiecks, dessen Spitze durch die Neurohypophyse gebildet wird, die Basis durch die pars distalis. Von dorsal wird die Spitze des Neurallappens etwas von der pars intermedia, auf der er ruht, durch vorwachendes Mesenchym abgehoben.

Beim Betrachten der Adenohypophyse fällt auf, daß der Spaltraum zwischen pars intermedia und pars distalis sehr viel enger geworden ist. Die Achse des Spaltes liegt streng parallel zum späteren Keilbein. Die Verbindung der Adenohypophyse zum Mund, der canalis craniopharyngeus, ist verschwunden. Man kann seine ursprüngliche Lage noch ahnen, denn an einer Stelle ist das knorpelig vorgebildete Keilbein an beiden Seiten zipflig eingezogen, und die Chondroblasten haben erst wenig Interzellularsubstanz gebildet.
In der pars distalis ist jetzt eine Vielzahl von Blutgefäßen zu erkennen, es muß also eine massive Einwanderung von Mesenchym stattgefunden haben. Durch diese Vorgänge erhält die pars distalis, im Gegensatz zur pars intermedia, eine aufgelockerte, fast schwammige Struktur.
Die pars intermedia behält ihren embryonalen Charakter, d. h. die epitheliale Packung ihrer Zellen bei.

Am Tag 15 und 16 ändert sich der Befund nicht wesentlich. Der Eindruck der durch die Kapillaren bedingten Struktur der pars distalis wird noch verstärkt. Jetzt hat sich auch die pars tuberalis weiter differenziert, die sich, wie oben erwähnt, aus den beiden Seitenlappen bildet, deren Spitzen in der Mittellinie verwachsen. Im weiteren Verlauf ihrer Differenzierung schiebt sich die pars tuberalis unter dem Boden des Dienzephalons flach nach rostral vor. Vor der pars tuberalis kann man bereits das Chiasma opticum erkennen. Kaudal von diesen Strukturen verläuft horizontal das präformierte Keilbein.



Schemabild (4):

Mäuseembryo Tag 15; Sagittalschnitt; die pars tuberalis hat sich beidseits in zwei Hörner aufgeteilt.

Neurohypophyse
pars distalis
pars tuberalis
pars intermedia

Auch am 17. Tag tritt keine bemerkenswerte Formänderung der Hypophyse mehr auf. Sie scheint in einem Mesenchymsack zu liegen, der apikal im Winkel zwischen Dienzephalon und Metenzephalon angeheftet ist.
Zwischen Neurohypophyse und pars intermedia liegt jetzt eine deutliche Trennschicht aus embryonalem Bindegewebe, Verbindungen (Brückenbildungen) zwischen den beiden Strukturen sind nicht mehr zu erkennen. Der röhrenförmige Hypophysenstiel bleibt erhalten, wie man auf den Serienschnitten gut erkennen kann, ebenso der Residualspalt in der Neurohypophyse. Damit besteht weiterhin eine offene Verbindung der Neurohypophyse zum dritten Ventrikel.
Die Neurohypophyse stellt vom Beginn ihrer Entwicklung an ein sich nicht weiter differenzierendes Zellkonglomerat von Neuroepithelzellen dar. Erst ab dem Zeitpunkt des Einwachsens von Axonen des tractus supraoptico/paraventriculo-hypophyseus differenzieren sich diese Zellen zu Gliazellen der Neurohypophyse, den Pituizyten.

Am 18. Tag hat die Hypophyse das Erscheinungsbild eines ausdifferenzierten, fertigen Organs. Die pars distalis ist gut vaskularisiert und scheint aufgrund ihrer Struktur in der Lage zu sein, ihre organspezifischen Produkte, die Hormone, in den Blutkreislauf abzugeben. Wie beim fertigen Organ sind Adenohypophyse und Neurohypophyse von allen Seiten mit lichtmikroskopisch gut erkennbarer Dura überzogen.
Auf einem Frontalschnitt am 18. Entwicklungstag lassen sich die Größenverhältnisse von Neuro- und Adenohypophyse gut beurteilen. Die massige laterale Ausdehnung der pars distalis steht im Gegensatz zu der schmalen pars intermedia, die genau parallel am Boden der Neurohypophyse entlang verläuft.
Die Neurohypophyse zeigt nicht diese seitliche Ausdehnung. Sie liegt wie in einem Korb, der von der Adenohypophyse und deren seitlichen Ausläufern gebildet wird.

IV. Diskussion

Zusammenfassend lassen sich die geschilderten Befunde an dem verwendeten Mäusestamm in folgende chronologische Reihe ordnen:

Die erste Ausstülpung der Rathke'schen Tasche tritt am Tag 1o p.c. auf. Sie liegt dem Boden des Dienzephalons eng an. Am Tag 11 ist der Taschenschluß fast erfolgt, die Verbindung zur Mundhöhle wird nur noch durch den engen canalis craniopharyngeus hergestellt. Die Taschenachse steht vertikal zur Mundhöhle. Vom Zwischenhirnboden stülpt sich am Tag 11 p.c. das Infundibulum aus, die spätere Anlage der Neurohypophyse.

Am Tag 13 wird die Aussprossung der beiden Seitenlappen deutlich, aus denen sich später die pars tuberalis differenziert.

Das Volumen der Adenohypophyse hat durch Bildung von Zellbalken der ursprünglichen Taschenvorderwand erheblich zugenommen, die Hinterwand dagegen zeigt keine weitere Entwicklung. Die Achse des Hypophysenspaltraumes dreht sich jetzt aus der Vertikalen in die Horizontale. Zwischen pars intermedia und pars neuralis haben sich vereinzelt Brücken ausgebildet.

Das Keilbein, das bei der Maus gerade verläuft, ist knorpelig präformiert.

Am Tag 14 läßt sich erstmals die endgültige Gestalt der Hypophyse erkennen. In der zapfenförmigen Neurohypophyse bleibt das mittlere Lumen erhalten. An diesem Tag sind die Verbindungen zwischen pars intermedia und pars neuralis noch deutlicher.
Der canalis craniopharyngeus, der den Hypophysenspalt mit der Mundhöhle verbunden hat, ist von diesem Tag an nicht mehr nachweisbar.

Durch Einwandern von Mesenchym in die pars distalis ist die Vaskularisierung fortgeschritten, so daß man hier jetzt zahlreiche Blutgefäße erkennen kann, im Gegensatz dazu behält die pars intermedia ihre undifferenzierte Struktur.

Die Tage 15 und 16 bringen keine wesentlichen Veränderungen. Die pars tuberalis wächst im weiteren Verlauf flach unter dem Boden des Dienzephalon nach rostral.

Am Tag 17 sind pars intermedia und pars neuralis durch eine Mesenchymschicht deutlich voneinander getrennt, Brückenbildungen zwischen den beiden Strukturen bestehen nicht mehr.
Der Hypophysenstiel und der Neurallappen besitzen ihr tubuläres Residuallumen auch weiterhin.

Am Tag 18 haben wir ein ausgereiftes, gut vaskularisiertes Organ vor uns, das aufgrund seiner morphologischen Ausprägung in der Lage zu sein scheint, die ihm eigenen Funktionen zu erfüllen.

Es bestehen noch - wie in der Einleitung ausgeführt wurde - unterschiedliche Ansichten, ob die Bildung der Rathke'schen Tasche ein aktiver oder passiver Vorgang ist. Rathke vertrat die Theorie der aktiven Bildung; von Mihalkovicz, 1874, und Gilbert (1934, 35) sahen in der Taschenbildung einen rein passiven Vorgang. Anhand der lichtmikroskopisch beobachteten Entwicklungsvorgänge scheint die erste Ausbuchtung des Stomodeums aktiv zu sein.

Für eine aktive Formung solcher Einstülpungen sprechen vergleichbare ähnliche Vorgänge an anderen Stellen des embryonalen Organismus: Während der Linsenentwicklung, der Schilddrüsenentwicklung oder der Neuralrohrbildung. Hier werden verschiedene Bildungsmechanismen diskutiert:

1. Eine Kontraktion der apikalen Cytoplasmaanteile mit amöboider Bewegung in Richtung auf die gewünschte Region,
2. Verlängerung in der Längsachse der Zelle durch die mechanischen Eigenschaften von sich streckenden Mikrotubuli,
3. Veränderungen des Turgors des darunterliegenden Mesenchyms, oder aber, was am wahrscheinlichsten ist, das Zusammenspiel zweier oder aller dieser Faktoren (Baker und Schröder, 1967; Karfunkel, 1971; Wrenn und Yamada, 1971; Heidekrüger und Merker, 1972; Ledbetter und Porter, 1963; Arnold, 1966;

Tilney, 1968; Bardele, 1973).

Wenn Neuroektoderm (der Boden des dritten Ventrikels) und Adenoektoderm aufeinander treffen, entsteht ein Fixpunkt, der für die weiteren Differenzierungsvorgänge von großer Bedeutung ist. Lage und Formveränderungen der Tasche werden in den folgenden Entwicklungsschritten auf der einen Seite durch aktive Proliferation bestimmt, zum anderen durch das Wachstum der Umgebung und Form- sowie Lageveränderungen in diesem Gebiet beeinflußt. Hinzu kommt das Auftreten der Kopfbeuge, die wesentlich an der Lageänderung der Tasche beteiligt ist. Wahrscheinlich übt auch das Wachstum der Neurohypophyse von oben einen Druck auf die Adenohypophyse aus und bewirkt damit eine Änderung der Taschenform. Der Verschluß der Verbindung der Tasche zum Mund, d. h. das Verschwinden des canalis craniopharyngeus, ist sicher durch eine Differenzierung und Weiterentwicklung des Keilbeins im Sinne einer Massenzunahme bedingt.

Über die Entwicklung der pars tuberalis bestehen in der Literatur unterschiedliche Auffassungen und Unklarheiten.

Kerr (1946) beobachtete bei Mäuseembryonen, daß die pars tuberalis aus den zusammengewachsenen Spitzen der Laterallappen gebildet wird. Auf die weitere Differenzierung geht er nicht ein. Schwind (1948) beschrieb jedoch bei der Ratte die Bildung eines nasalen und eines hinteren Hornes, die dem Dienzephalon flach anliegen. Auch Stoeckel et al. (1973) stellten fest, daß die Bildung der pars tuberalis von den beiden Seitenlappen ihren Ausgang nimmt und entlang der eminentia mediana bis zum chiasma opticum wächst.
Aus den vorliegenden Untersuchungen mit Hilfe von Serienschnitten geht eindeutig hervor, daß bei Mäuseembryonen am Tag 13 das erste Auftreten der pars tuberalis beobachtet werden kann. Es handelt sich um seitliche Auswüchse der pars distalis, die sich noch einmal beidseits in einen vorderen, nach nasal gerichteten und einen oberen, zum Infundibulum gerichteten Ast aufteilen. Im weiteren Verlauf der Differenzierung wächst der vordere Ast

zungenförmig am Boden des Dienzephalon entlang, der obere Ast liegt fast rechtwinklig dazu und endet dachrinnenförmig am Hypophysenstiel. Ein vollständiges Umwachsen des Infundibulums konnte nicht beobachtet werden.

Aus unserem vorliegenden Material geht hervor, daß die pars distalis bereits am Tag 14 gut vaskularisiert ist. Sano (1969) und Kerr (1946) erheben diesen Befund erst am Tag 16 bei ihrem Mäusestamm.
Der Zeitpunkt der Vaskularisierung eines hormonproduzierenden Organs ist aber von großer Bedeutung für die Abschätzung des Beginns der funktionellen Aktivität (Merker, 1974).
Eine funktionstüchtige endokrine Drüse weist bereits während der intrauterinen Entwicklung auf eine embryonale Autarkie hin. Außerdem können störende embryotoxische Einflüsse von diesem Punkt an auf das Organ einwirken und die Funktion beeinflussen. Auch stimulierende oder hemmende Faktoren von der Mutter her - z. B. kompensatorisches Verhalten bei entsprechenden Funktionsausfällen - können wirksam werden.
In letzter Zeit konnten durch Anwendung moderner morphologischer Methoden (Elektronenmikroskopie, Immunhistologie, Autoradiographie) Fortschritte in der funktionellen Beurteilung endokriner Organe erzielt werden (Merker, 1969, 74). Dabei zeigte sich, daß erstaunlicherweise eine geringe Synthese spezifischer Hormonprodukte bereits sehr früh nachweisbar ist, bei der Schilddrüse z. B. schon während der Abschnürung der Epithelzellen vom Mundboden (Merker, 1974; Rutter et al., 1964).
Eine Zunahme der Hormonsynthese erfolgt dann, wenn das Bindegewebe, die Gefäße und die Nerven in die Drüsenanlage einwachsen, und sich die typische Struktur des Organs ausbildet, d. h. die Histiotypie.
Die Zusammenfassung verschiedener Gewebe zu einer Funktionseinheit - spezifisches Epithel, Blutgefäße, Bindegewebe etc. - hat Letterer auch als Histion bezeichnet (siehe Merker, 1963). Bei der chronologischen Auflistung des Auftretens der verschiedenen morphologisch faßbaren endokrinen Reifezeichen zeigte sich überraschenderweise, daß die Entwicklung ein peripher-zentrales Reifungsgefälle aufweist. Zunächst zeigen die sogenannten peripheren Drüsen Funktionshinweise, dann erst die Hypophyse und ganz zuletzt die übergeordneten zentralen Zentren. Erst der Funktionsbeginn der Hypophyse und der übergeordneten Zentren

erlaubt aber die Steuerung, Regulierung und Anpassung des endokrinen Systems.

Diese Überlegungen und Befunde lassen den Schluß zu, daß der in dieser Arbeitsgruppe verwendete Mäusestamm NMRI relativ früh, sicher bereits vor der Geburt, in der Lage ist, das System Hypophyse - periphere Drüsen zu benutzen und auch zu regulieren. Daraus kann vermutet werden, daß die Aktivität des endokrinen Systems für die sich entwickelnde Maus bereits intrauterin von gewisser Bedeutung ist. Folglich müßten Beeinflussungen im Sinne von Störungen dieses Systems bereits möglich sein. Es bleibt zu untersuchen, welche Folgen derartige störende Eingriffe haben.

Wie bereits angedeutet, ist es möglich, durch morphologische Methoden Rückschlüsse auf die Funktion eines Organs zu ziehen. Das morphologische Substrat der Hormonproduktion bei elektronenmikroskopischer Untersuchung sind charakteristische Granula, die von einer Membran umhüllt sind. Anhand des Granuladurchmessers lassen sich die verschiedenen Zelltypen unterscheiden.

Die Untersuchungen von Sano et al. (1969) ergaben, daß vor Vaskularisierung der Adenohypophyse nur chromophobe Zellen anwesend sind, nach Vaskularisierung, die sie bei der Maus erst am Tag 16 beobachteten, 4 Typen von granulierten Zellen unterschieden werden können: TSH-, FSH-, LH- und STH-Zellen. Zu diesem Zeitpunkt sind die TSH-Zellen am häufigsten vertreten, es folgen die FSH- und LTH-Zellen, STH-Zellen kommen nur vereinzelt vor. Nach dem 18. Tag p. c. nimmt die Zahl der STH-Zellen zu, bis zur Geburt (Tag 2o) bestehen 2/3 der Parenchymzellen aus STH-Zellen.
Zur Unterscheidung der Zelltypen kann man sich die unterschiedlichen Granulagrößen zunutze machen, weil kein Überlappen zwischen den Granulagrößen vorkommt. Man muß allerdings beachten, daß die Granula einer spezifischen hormonproduzierenden Zellart während der Embryonalzeit an Größe zunehmen. So beträgt der Durchmesser der STH-Zellen-Granula am Tag 16 p. c. 14o - 3oo mμ, am Tag 2o 36o - 38o mμ. Die TSH-Zellen besitzen

kleine Sekretgranula von 4o - 8o mμ am Tag 16, von 8o - 1oo mμ am Tag 2o. FSH-Granula haben am Tag 16 8o - 1oo mμ, am Tag 2o 1oo - 14o mμ Durchmesser, Granula der LH-Zellen am Tag 16 6o - 18o mμ, am Tag 2o 1oo - 2oo mμ.

Zur Vermehrung der einzelnen Zelltypen geben Sano et al. an, daß sie in STH-Zellen keine Mitosen finden konnten, jedoch TSH-Zellen an den Tagen 19 und 2o in Teilung beobachteten. Es bleibt zu untersuchen, wie sich die Zellen während der Embryonalzeit differenzieren, z. B. aus welchen Zellen die STH-Zellen hervorgehen.

Sano et al. konnten bei ihren Untersuchungen keine ACTH- und keine LTH-Zellen entdecken.

Wie Sano beschreibt Schechter (197o) beim Kaninchen, daß nach Vaskularisierung der pars distalis hier das Auftreten von Sekretgranula beobachtet werden kann. Aufgrund dieser Ausführungen ist festzustellen, daß die Adenohypophyse bei Mäuseembryonen dieses Stammes am Tag 16 p. c. in der Lage ist, Hormone zu produzieren. Da offenbar ein Zusammenhang zwischen Vaskularisierung und Funktionsbeginn besteht und bei unserem Mäusestamm die beginnende Vaskularisierung lichtmikroskopisch bereits am Tag 14 beobachtet werden konnte, ist anzunehmen, daß auch die Hormonproduktion früher einsetzt.

Das Offenbleiben der Rathke'schen Tasche wirft die Frage auf, warum in der Adenohypophyse dieses spaltförmige Lumen erhalten bleibt. Seinsch (1975) diskutierte in diesem Zusammenhang die Bedeutung des Oberflächenfilms ("surface coat") für diesen Vorgang. Er konnte einen derartigen Oberflächenfilm durch Anfärbung mit Rutheniumrot in der Rathke'schen Tasche und später in dem Residualspalt der Adenohypophyse nachweisen.

Bei Diskussion der Funktion dieser Schicht kann auf verschiedene andere Publikationen zurückgegriffen werden. So beschrieb

Schwarz (1974) das Phänomen des Nichtverklebens von gegenüberliegenden Oberflächen am Mesothel der Ratte. Er beobachtete auf der Oberfläche der serösen Häute einen Ruthenium-Rot (RR)-positiven Film aus Glycosamino-Glykanen, der ein Zusammenkleben der Serosablätter verhindert und die Reibung der Oberflächen auf ein Minimum reduziert. Wird dieser Film lädiert, z. B. durch eine Entzündung, ist die Gleiteigenschaft aufgehoben, und es kommt zu Verwachsungen.

Eine gegensätzliche Meinung vertritt Souchon (1975). Er schrieb, daß bei der Palatogenese die Gaumenfortsätze durch ihren speziellen RR-positiven Oberflächenbelag aneinander haften, und daß dieser Belag nach der Fusion abgestoßen wird.

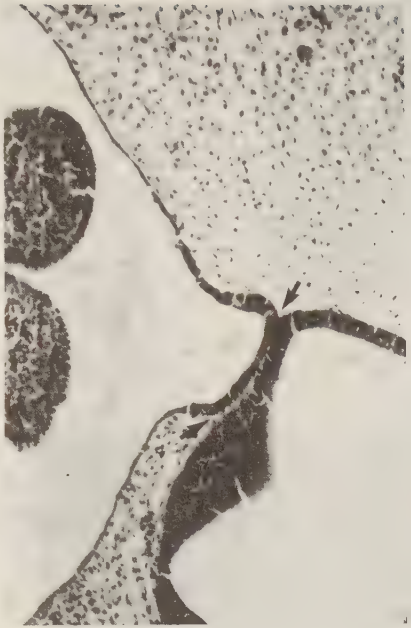
Vermutlich liegen die unterschiedlichen Resultate - Verklebung auf der einen, Abstoßung auf der anderen Seite - in einem unterschiedlichen chemischen Aufbau des Oberflächenfilms begründet.

Abb. 1: Mäuseembryo (ME) Tag 1o; Schrägschnitt mit Neuralrohr (N) und Hirnanlage (H). Erstes Auftreten der Rathke'schen Tasche (↓).
Vergr.: 1 : 12,5

Abb. 2: ME Tag 1o, Rathke'sche Tasche; enger Kontakt zwischen Neuroektoderm und Mundektoderm (↓).
Vergr.: 1 : 5o

Abb. 3: ME Tag 11; Sagittalschnitt mit Anlage der Hirnbläschen (✳); Rathke'sche Tasche, Beginn der Abschnürung vom Mundektoderm (↓).
Vergr.: 1 : 12,5

*

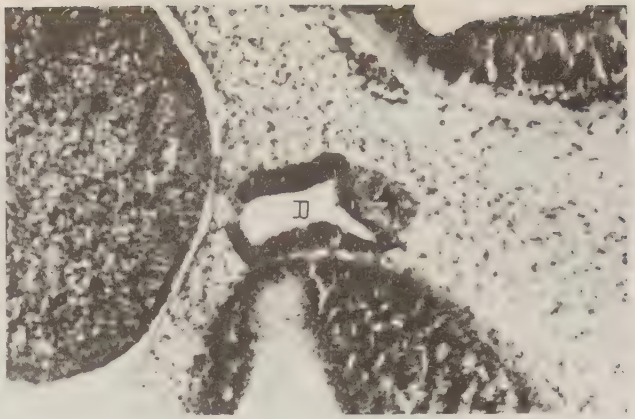


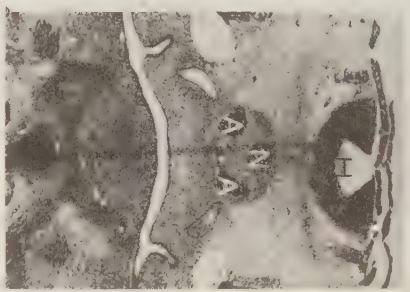
I
I
I
II
II
Z

Abb. 4: ME Tag 11; Rathke'sche Tasche (R) nach Taschenschluß und erste Anlage der Neurohypophyse (N).
Vergr.: 1 : 5o

Abb. 5, 6: ME Tag 12; zwei hintereinander liegende Frontalschnitte, Hirnanlage (H), Adeno- (A) und Neuro-(N)hypophysenanlage.
Vergr.: 1 : 12,5

Abb. 7: ME Tag 13; annähernd medialer Sagittalschnitt; S-förmiger Verlauf des Rathke'schen Lumens (▷), Neurohypophyse (N), pars distalis (A), beginnende Knospung der pars tuberalis (↓).
Vergr.: 1 : 12,5


II


I

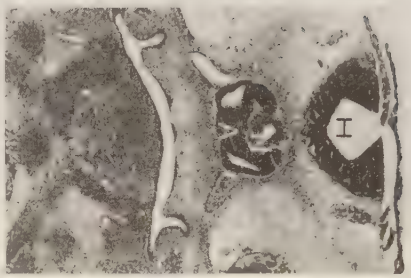

I

Abb. 8: ME Tag 13; pars distalis (PD) mit beginnender Vaskularisierung (✱); Zellkontakte (□) zwischen der Neurohypophyse (N) und der pars intermedia (PI). Vergr.: 1 : 5o

Abb. 9: ME Tag 13; lateraler Sagittalschnitt mit Dienzephalon (D) und Ponsanlage (P). Beginnende Aufgabelung der pars tuberalis (↓), Keilbein (K) knorpelig präformiert. Vergr.: 1 : 5o

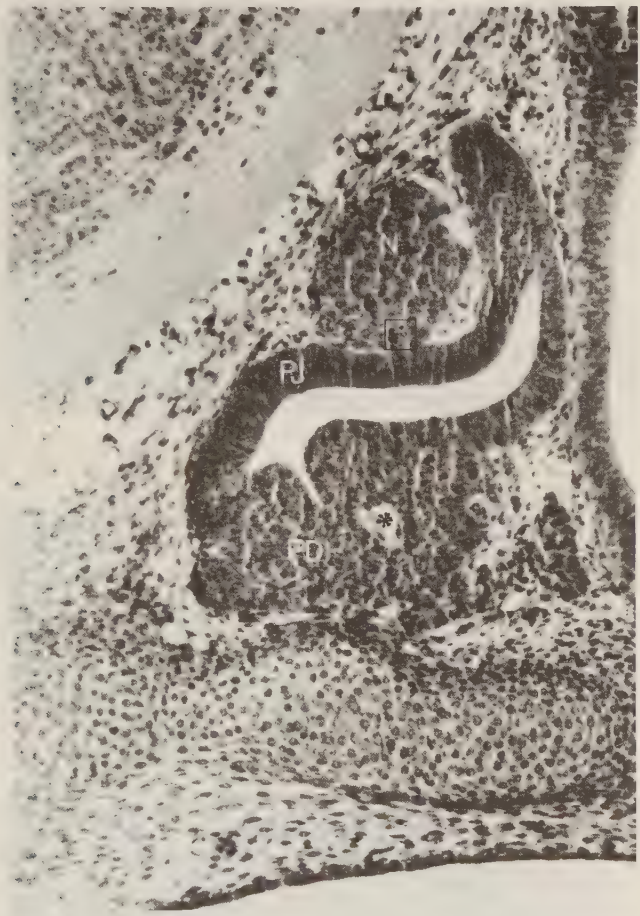

M
PJ
*
P
D
K

Abb. 1o: ME Tag 14; fast median angeschnittenes Infundibulum (I) und Hohlraum (↓) der Neurohypophyse. Dienzephalon (D) und Ponsanlage (P), Plexus chorioideus (✳).
Vergr.: 1 : 12,5

Abb. 11: Ausschnitt von Abb. 1o. ME Tag 14; Arteria basilaris (✳); Kontaktaufnahme (☆) zwischen Neurohypophyse (N) und pars intermedia (PI) mit Ausziehung des Lumens im Bereich der Kontaktaufnahme. Pars distalis (PD) gut vaskularisiert (↓).
Vergr.: 1 : 5o

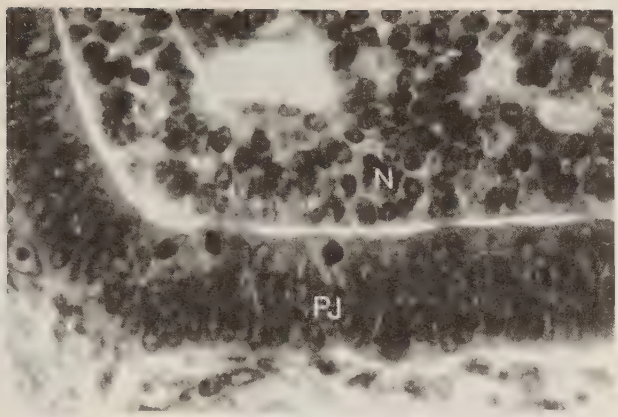
DJ
P

N
PJ

Abb. 12: ME Tag 14; Mesenchymfreie Grenze zwischen Neurohypophyse (N) und pars intermedia (PI).
Vergr.: 1 : 2oo

Abb. 13: ME Tag 15; Sagittalschnitt durch Adenohypophyse und Neurohypophyse. Die pars tuberalis bildet zwei Hörner (↓).
Vergr.: 1 : 12,5

Abb. 14: ME Tag 17; Sagittalschnitt; die pars tuberalis (↓) legt sich zungenförmig dem Boden des dritten Ventrikels an.
Vergr.: 1 : 12,5


N
PJ

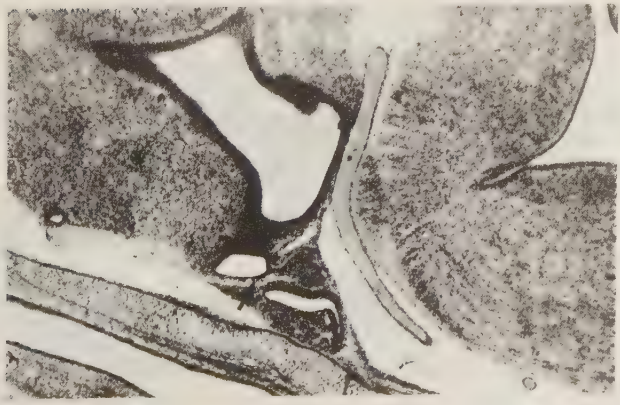
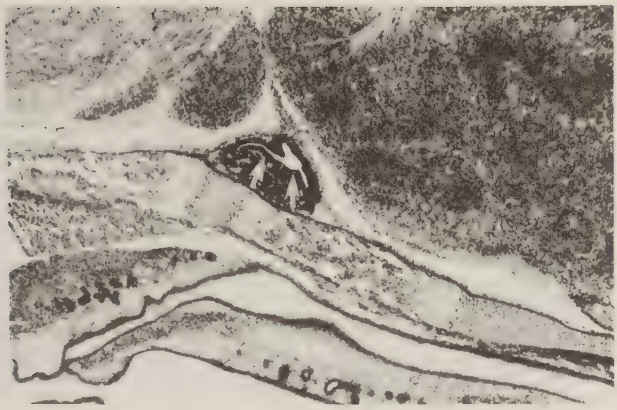
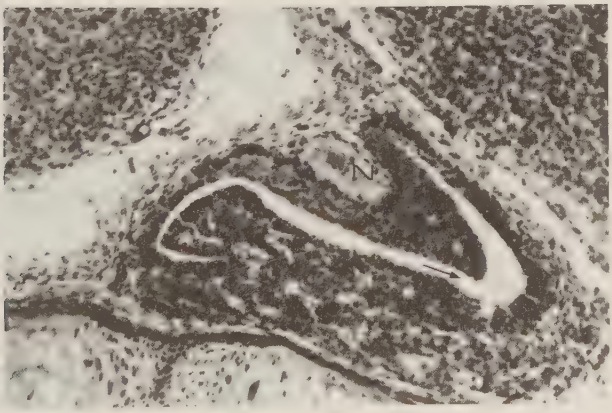


Abb. 15: ME Tag 18; lateraler Sagittalschnitt; starke Vaskularisierung (↓) der pars distalis.
Vergr.: 1 : 12,5

Abb. 16: ME Tag 18; seitlicher Sagittalschnitt; S-förmiger Verlauf des Rathke'schen Lumens (↓), seitlicher Anschnitt der Neurohypophyse (N).
Vergr.: 1 : 5o

Abb. 17: ME Tag 18; Frontalschnitt durch Neurohypophyse (N), pars intermedia (PI) und pars distalis (PD).
Vergr.: 1 : 5o




N

N
PJ
ED

Abb. 18: ME Tag 18; Frontalschnitt; Zellkontakte (↓) zwischen pars neuralis (N) und pars intermedia (PI).
Vergr.: 1 : 2oo

Abb. 19: ME Tag 18; Neurohypophyse (N) mit Stiel; durch S-förmigen Lumenverlauf Faltung der pars intermedia (↓). Die Hypophyse ist von Dura mater (D) überzogen.
Vergr.: 1 : 5o

I
Z
I
PJ

D
N

Abb. 2o, 21, 22: Plastilinmodell, rekonstruiert aus vergrößerten Serienfotografien der Mäusehypophyse vom 17. Embryonaltag.

gelb (oben): Pars neuralis
rot (unten): Pars distalis
grün (rechts, vorn): Pars tuberalis

Literaturverzeichnis

Andersen, H., von Bülow, F.A., Møllgård, K.: The early development of the pars distalis of human foetal pituitary gland. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. 135, 117 - 138 (1971).

Arnold, J.M.: On the occurence of microtubules in the developing lens of the Squid Loligo Pealii. J. Ultrastruct. Res. 14, 534 - 539 (1966).

Atwell, W.J.: The development of the hypophysis of the rabbit (Lepus cuniculus L.). Am.Jour.Anat., 24, 137 - 15o (1918).

Baker, P.C., Schroeder, T.E.: Cytoplasmic filaments and morphogenetic movements in the amphibian neural tube. Develop.Biol. 15, 432 - 45o (1967).

Bardele, Ch.F.: Struktur, Biochemie und Funktion der Mikrotubuli (Übersichtsreferat). Cytobiologie 7, 442 - 488 (1973).

Brahms, S.: The development of the hypophysis of the cat. Am.Jour.Anat. 5o, 251 - 281 (1932).

Burdach, C.F.: Vom Bau und Leben des Gehirns. Leipzig, Dyk, 3 Bände (1819 - 26), Band 2, 328 (1822), Band 3, 469 (1826).

Clara, M.: Entwicklungsgeschichte des Menschen. Quelle und Meyer, Heidelberg, 4. Aufl. (1949).

Conklin, J.L.: The development of the human fetal adenohypophysis. Anat.Rec. 16o, 79 - 91 (1968).

Dent, J.N.: Ultrastructural observations on the developmental cytology of the pituitary gland in the spotted newt. Gen.Comp.Endocr. 8, 273 - 288. (1967)

Doerr-Schott, J.: Development of the hypophysis of Rana temporaria L. Electron microscopic study. Z. Zellforsch. 9o, 616 - 645 (1968).

Dubois, P., Dumont, L.: Further electron microscopic observations on the human anterior gland in the third to fifth month of embryonal development. C.R. Soc.Biol. (Paris) 16o, 21o5 - 7 (1966).

Ecker, A.: Blutgefäßdrüsen. Handwörterbuch d. Physiol., 4, 1o7 - 166, (1853).

Falin, L.I.: The development of the human hypophysis and differentiation of cells of its anterior lobe during embryonic life. Acta.Anat. (Basel) 44, 188 - 2o5. (1961).

Fink, G., Smith, G.C.: Ultrastructural features of the developing hypothalamo-hypophysial axis in the rat. A correlative study. Zellforsch.Mikrosk.Anat. 119, 2o8 - 226 (1971).

Gall: Anatomie und Physiologie des Nervensystems. Paris, 1,2, 629, (181o).

Gilbert, M.S.: The development of the hypophysis factors influencing the formation of the pars neuralis in the cat. Am.J.Anat. 54, 287 - 313 (1934).

Some factors influencing the early development of the mammalia hypophysis. Anat.Re. 62 (1935).

Heidekrüger, R., Merker, H.J.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen der Linsenentwicklung bei Rattenembryonen. Z.Anat.Entwickl.Gesch. 136, 115 - 124 (1972).

Karfunkel, P.: The Role of Microtubules and Microfilaments in Neurulation in Xenopus. Develop.Biol. 25, 3o - 56 (1971).

Kerr, T.: The development of the pituitary of the laboratory mouse. Quart.J.Micr.Sci. 87, 3 - 29 (1946).

Ledbetter, M.C., Porter, K.R.: A "microtubule" in plant cell fine structure. J.Cell.Biol. 19, 239 - 25o (1963).

Merker, H.-J.: Die Veränderung der Rattenvagina im Zyklus und unter experimentellen Bedingungen. Habilitationsarbeit an der Freien Universität Berlin (1963).

Merker, H.-J.: Synthese, Wirkung und Abbau der Gestagene im elektronenmikroskopischen Bild. Hdb. d. exp. Pharmakologie, Heidelberg, Springer Verlag, XXII/2, 463 - 514 (1969).

Merker, H.-J.: Morphology of Development of the Endocrine System in Human Embryos and Fetuses. Advances in Biosciences 13, 233 - 239 (1974).

v. Mihalkovics, V.: Wirbelsaite und Hirnanhang. Arch.mikrosk.Anat. 11, 389 - 442 (1874).

Minot, C.S.: Human Embryology. Macmillan Company, New York (1897).

Negm, I.M.: Development of the intermediate lobe of the rat pituitary and differentiation of its cells. Acta Anat. (Basel) 77, 422 - 437 (197o).

Nelson, W.O.: (b) Studies on the anterior hypophysis I. The development of the hypophysis in the pig. II. The cytological differentiation in the anterior hypophysis of the foetal pig. Am.J.Anat. 52, 3o7 - 332 (1933 a).

Phillips, J.B., Piip, L.K.: A cytochemical study of pituitary glands of 1 to 15 day old rats utilizing the aldehyde-fuchsin staining technique. Anat.Rec. (Philadelphia) 129, 415 - 431 (1957).

Phillips, J., Schmidt, B.: A comparative study of the developing pituitary and thyroid glands of the fetal rat. J.exp.Zool. 141, 499 - 513 (1959).

Rahn, H.: The development of the chick pituitary with special reference to the cellular differentiation of the pars buccales. J.Morphol. 64, 483 - 518 (1939).

Rathke, H.: Über die Entstehung der Glandula pituitaria. Müllers Arch.Anat., Physiol. 5, 482 - 485, (1838).

Rathke, H.: Nachträgliche Bemerkungen zu dem Aufsatze über die Entstehung der Glandula pituitaria. Müllers Arch.Anat., Physiol. 6, 227 - 282 (1839).

Rutter, W.J., Wessels, N.K., Grobstein, C.: Control of specific synthesis in the developing pancreas. Nat.Cancer Inst.Monogr. 13, 51 - 65 (1964).

Sano, M., Sasaki, F.: Embryonic development of the mouse anterior pituitary studied by light and electron microscopy. Z.Anat.Entwickl.Gesch. 129, 195 - 222 (1969).

Schechter, J.: A Light and Electron Microscopic Study of Rathke's Pouch in Fetal Rabbits. Gen.Comp.Endocrinol. 14, 53 - 67 (1970).

Schwarz, W.: The Surface Film on the Mesothelium of the Serous Membranes of the Rat. Z.Zellforsch. 147, 595 - 597 (1974).

Schwind, J. L.: The development of the hypophysis cerebri in the albino rat. Am.J.Anat. 41, 295 - 320 (1928).

Seinsch, W.: Der surface-coat embryonaler Hohlräume (Rathke'sche Tasche und Neuralrohr) der Maus. Acta Anat. (im Druck), (1975).

Siperstein, E.,
Nichols, J.,
Griesbach, W.E.,
Chaikoff, I.L.: Cytological changes in the rat anterior pituitary from birth to maturity.
Anat.Rec. 118, 593 - 619 (1954).

Smith, P.E.: (a) The development of the hypophysis of Amia calva.
Anat.Rec. 8, 499 - 5o6 (1914).

Souchon, R.: Der Oberflächenfilm des Gaumenfalten-epithels bei Mäuseembryonen während der Palatogenese.
Cell.Tiss.Res. (im Druck) (1975).

Stoeckel, M.E.,
Porte, A.,
Hindelang-Gertner, C.,
Dellmann, H.-D.: A Light and Electron Microscopic Study of the Pre- and Postnatal Development and Secretory Differentiation of the Pars tuberalis of the Rat Hypophysis.
Z.Zellforsch. 142, 347 - 365 (1973).

Tilney, L.G.: Ordering of Subcellular Units. The Assembly of Microtubales and their Role in the Development of Cell Form.
Devel.Biol.Suppl. 2, 63 - 1o2 (1968).

Wrenn, J.T.,
Yamada, K.M.: Microfilaments in Cellular and Developmental Processes.
Science 171, 135 - 143 (1971).

Lebenslauf

Am 22.7.1949 wurde ich als Tochter des Arztes Dr. Friedrich Bürger und der Krankenschwester Hildegard Bürger, geb. Pohlmann, in Berlin geboren.

Nach bestandener Reifeprüfung im Frühjahr 1969 an der Luise-Henriette-Schule, Berlin-Tempelhof (Neusprachliches Gymnasium), begann ich nach Absolvierung des Krankenpflegepraktikums im Städtischen Krankenhaus Neukölln mit dem Sommersemester desselben Jahres das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin. Hier legte ich am 7. April 197o die Naturwissenschaftliche Vorprüfung mit der Note "sehr gut", sodann am 25. August 1971 die Ärztliche Vorprüfung mit der Note "sehr gut" ab. Am 26. Februar 1975 bestand ich die Ärztliche Prüfung an der Freien Universität mit der Note "gut".

Vom 1. März bis zum 31. Juli 1975 arbeitete ich als Medizinalassistentin am Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin. Seit dem 1. September 1975 bin ich als Medizinalassistentin der 1. Inneren Abteilung des Städtischen Rudolf-Virchow-Krankenhauses, Berlin, beschäftigt.

Ich bin seit dem 13. September 1972 mit dem Arzt Dr. Jürgen Adler verheiratet.

Herrn Professor Dr. med. H.-J. Merker danke ich für das Thema und die freundliche Betreuung meiner Arbeit.